ÜBER EINEN FALL VON EXENCEPHALIE

Karola Drees

1968

AUS DEM KINDERKRANKENHAUS MÜNCHEN-SCHWABING
(Chefarzt der 1. Abteilung: Prof. Dr. H. HILBER)

DEM PATHOLOGISCHEN INSTITUT
DES KRANKENHAUSES MÜNCHEN-SCHWABING
(Chefarzt: Prof. Dr. E. LANGER)

UND DEM MAX PLANCK-INSTITUT FÜR PSYCHIATRIE
(Direktor: Prof. Dr. G. PETERS)

ÜBER EINEN FALL VON EXENCEPHALIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Karola Drees
aus Remscheid

München 1968

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Prof. Dr. H. HILBER
Korreferent:	Prof. Dr. K. BETKE
Dekan:	Prof. Dr. F. MARGUTH

Tag der mündlichen Prüfung: 12.11.1968

INHALTSVERZEICHNIS

I EINLEITUNG 5

II KASUISTIK 7

A Vorgeschichte 7

B Klinischer und neurologischer Befund sowie Verlauf 7

C Sektionsbefund 15

III DISKUSSION 23

A Mutmasslicher Entstehungszeitpunkt des Fruchtschadens 24

B Mögliche Ursachen für die Entstehung der Verbildung 28

IV ZUSAMMENFASSUNG 34

V SCHRIFTTUM 36

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

I EINLEITUNG

Das Problem der angeborenen Missbildungen ist heute aktueller den je. Sind doch die Möglichkeiten der pränatalen Schädigungen in unserer Zeit weitaus häufiger geworden. Strahlen, z.B. ionisierende Strahlen, zunehmende radioaktive Verseuchung, z.B. der Luft und der Nahrungsmittel, Medikamente, z.B. Thalidomidpräparate, Virusinfektionen und noch zahlreiche andere Noxen spielen eine immer grösser werdende Rolle.

Mit Hilfe von Hormonbehandlung hat man heute ausserdem zum Teil die Möglichkeit, die vorzeitige Abstossung von geschädigten Früchten zu verhindern.

Zum andern ist die Frage nach der Entstehung von Missbildungen umso wichtiger geworden, als man bei einer Reihe von Erkrankungen, die genetisch bedingt sind, hoffen kann, durch zunehmendes Verständnis der Kausalzusammenhänge (z.B. bei angeborenen Enzymopathien), zu einer ursächlichen Therapie zu gelangen.

Dieses Problem ist auch für die Eltern im Hinblick auf weiteren Nachwuchs von entscheidender Wichtigkeit.

Die Hirnmissbildungen spielen im Rahmen der allgemeinen Missbildungen eine besondere Rolle, da bei Schädigungen des Gehirns die Folgen für die Entwicklung des Individuums am schwerst wiegenden sind.

Unter den Hirnmissbildungen stellt die Exenzephalie eine ausgesprochene Seltenheit dar.

Wenn die Kinder einige Zeit am Leben bleiben, bietet sich die Möglichkeit, die neurophysiologische Entwicklung gewissermassen unter "Ausschaltung" zu studieren und später mit dem morphologischen Befund zu vergleichen.

GAMPER beschrieb im Jahre 1926 den Fall eines exenzephalen Kindes, das er bis zu seinem im Alter von drei Monaten erfolgten Tod, klinisch beobachtete und dann morphologisch untersuchte.

Gamper bezeichnete dieses Kind als Mittelhirnwesen. Seine Veröffentlichung gilt auch heute noch als eine der grundlegenden neurophysiologischen Arbeiten. Mit dieser Arbeit lieferte er einen wertvollen Beitrag zur Erforschung der Funktionen des Hirnstammes. Spätere Untersuchungen, wie die von GYSI (1936), ANDRE-THOMAS (1950) und WILLI (1953)

lehnen sich an das Werk Gampers an und stellen zum Teil wertvolle Ergänzungen dar.

Im Städtischen Kinderkrankenhaus München-Schwabing war jetzt die Gelegenheit gegeben, ein Kind mit einer extremen Exenzephalie, das dem Gamper'schen Mittelhirnwesen sehr ähnlich war, von der Geburt an über fünfzehn Wochen bis zu seinem Tod zu beobachten.

Hierbei wurden neben genauen klinisch-neurologischen auch elektroenzephalographische Untersuchungen gemacht. Nach dem Tod konnten morphologische Untersuchungen angeschlossen werden.

Nachdem die physiologische und neurophysiologische Problematik in den oben genannten Arbeiten bereits ausführlich dargestellt worden ist, sollte bei der folgenden kasuistischen Mitteilung bei dem vorliegenden Fall mehr Gewicht auf die mögliche Entstehungszeit derartiger Missbildungen und der möglichen Ursachen gelegt werden.

II KASUISTIK

A VORGESCHICHTE

Monika M. wurde am 13. Januar 1967 als zweites Kind gesunder Eltern geboren. In den Familien beider Elternteile besteht kein Anhalt für irgendeine Erbkrankheit. Die Mutter, eine 28-jährige Frau, machte als Kind Masern und Diphtherie durch, Menarche mit 13 Jahren, Regeltypus 27/4 Tage, Menses von normaler Stärke, 1959 Abortus Mens III mit nachfolgender Abrasio, 1960 Appendektomie, wobei ein Ovarialtumor mit entfernt wurde.

1963 Geburt eines gesunden Mädchens aus Fusslage nach normaler Schwangerschaft.

Dritte Schwangerschaft 1966, letzte Regel 26. März 1966, erste Kindsbewegungen im Juli 1966, errechneter Termin: 3. Januar 1967, zwischen Mens II und III leichte Blutungen.

Spontangeburt am 13. Januar 1967 aus erster vollkommener Steisslage nach Bracht. Die Mutter gehört der Blutgruppe 0 Rhesus negativ an, der Vater ist Rhesus positiv, Blutgruppe 0.

Während der Schwangerschaft wurden bei wiederholten Untersuchungen keine Antikörper gefunden, desgleichen nicht nach der Geburt.

Der direkte Coombstest beim Kind war negativ.

Das Kind hatte bei der Geburt ein Gewicht von 2900 g, eine Körperlänge von 51 cm. Es machte einen vitalen Eindruck. Die Atmung setzte spontan ein, es schrie und bewegte sich lebhaft.

Wegen einer schweren Missbildung des Hirnschädels wurde es von der Entbindungsklinik sofort in das Kinderkrankenhaus Schwabing verlegt.

B KLINISCHER BEFUND UND VERLAUF

Wenige Stunden altes, weibliches Neugeborenes mit einer schweren Missbildung des Hirnschädels (Abb. 1, Abb. 2 und Abb. 3, siehe Originalarbeit). Der Stirnschädel fehlt, im Bereich der grossen Fontanelle findet sich eine sackartige, walnussgrosse Geschwulst, die bis zur Nasenwurzel und bis an beide Orbitalränder reicht. Die Geschwulst ist weich, von prall-elastischer Konsistenz und von einer zarten, gefässreichen, an die weichen Hirnhäute erinnernden Haut überzogen. Beim Betasten gewinnt

man den Eindruck, dass sie Flüssigkeit enthält.

Das Gesicht ist froschartig, mit grossen vorquellenden Augen. Die Augäpfel scheinen verbreitert, an beiden inneren Augenwinkeln befindet sich je ein Flügelfell. Die Konjunktiven sind trüb und leicht hämorrhagisch. Die Augen blicken starr nach oben bei einem Strabismus divergens. Ein Nystagmus besteht nicht. Die Pupillen sind mittelweit, rund und isokor. Die Lider sind ektropiert und können nicht bewegt werden.

Bemerkenswert sind die tiefsitzenden grossen Ohren mit fehlender Reliefstruktur, die sehr breite, vorspringende Nase, sowie auffallend grosse Hände und Füsse. Am übrigen Körper fällt nichts besonderes auf. Die Haut und Schleimhäute sind gut durchblutet. Der Hautturgor ist normal, subkutanes Fettgewebe ist ausreichend vorhanden. Die Wirbelsäule ist gerade, die Gelenke sind frei beweglich, Hüfte ohne Spreizhemmung und Faltendifferenz. Das linke Gesäss ist geschwollen, verhärtet und livide verfärbt (Steissentbindung). Der Hals ist kurz und gedrungen ohne sichere Struma, Lymphknoten sind nicht vorhanden. An der linken Halsseite befindet sich ein erbsengrosses Hämangiom.

Die Herztöne sind leise, regelmässig und rein. Die Lungen sind schlecht beatmet. Die Atmung ist nur oberflächlich und zeitweise unregelmässig bei freier Nasenatmung.

Der Bauch ist weich, Leber und Milz sind nicht vergrössert.

Der Nabel ist versorgt.

Die grossen Labien bedecken die kleinen nicht. Sonst ist das Genitale äusserlich unauffällig.

NEUROLOGISCHES VERHALTEN

Der Muskeltonus ist gesteigert, zuweilen kommt es zu einem Zittern der Extremitäten. Alle Sehnenreflexe sind sehr lebhaft. Die Bauchdeckenreflexe sind positiv. Die Moro-Reaktion (ausgelöst durch einen Schlag auf die Unterlage) ist ebenfalls äusserst lebhaft und führt zu ausfahrenden, blitzartigen Bewegungen.

Beim Aufziehen an den Armen aus Rückenlage hängt der Kopf passiv nach hinten. Die Kopfkontrolle fehlt auch im Sitzen und in Bauchlage.

Das Kind ist sehr unruhig, zeigt lebhafte Bewegungsimpulse, schreit und speichelt unaufhörlich.

VERLAUF

Im Verlauf des weiteren Lebens (110 Tage) zeigte das Kind in seinem physiologischen Verhalten verschiedene Besonderheiten. Die Atmung war bei der Aufnahme oberflächlich und unregelmässig, normalisierte sich aber schon in den ersten Tagen und blieb bis gegen Ende des Lebens regelmässig. In den letzten Lebenstagen trat ein zunehmender Stridor auf, wobei das Kind aber nicht auf Sauerstoffzufuhr angewiesen war.

Der Puls war andauernd gut gefüllt und regelmässig.

Man konnte einen deutlichen Schlaf-Wach-Rhythmus erkennen in Abhängigkeit von Tag und Nacht, wobei die spontanen Bewegungen in der Nacht, viel spärlicher waren als am Tage.

Nach der Aufnahme bis zum dritten Tag lag die Temperatur stets unter 36°C. Am zehnten Tag kam es zu einem Temperaturabfall auf 34°C mit langsamer Normalisierung in den folgenden Tagen. Am 16. und 25. Tag kam es zu einem erneuten Temperatursturz. Dazwischen lagen Normwerte um 37°C mit Tagesschwankungen bis zu 2°C Maximum-Minimum. Am Ende der zwölften Woche traten ohne erkennbare Ursache kurze Fieberschübe auf. Diese wiederholten sich in den folgenden Wochen bis zum Tod. Dabei lagen die Temperaturen meist zwischen 38°C und 39°C, einmal wurden 39,5°C gemessen. Ein bestimmter Fiebertyp, eine besondere Rhythmik oder eine auffallende Abhängigkeit der Temperaturen von der Tageszeit wurde nicht beobachtet.

Bei einer Ernährung mit Hippon I unter Steigerung der Menge bis zu fünfmal 120 g täglich nahm das Kind in den ersten vierzehn Tagen nicht zu. Die Gewichtsabnahme bis zum vierten Tag betrug 380 g. Ab der dritten Woche kam es bei gleicher Ernährung zu laufenden Gewichtszunahmen, die mit kurzen Abnahmephasen bis zum Tod anhielten. Bei einem Geburtsgewicht von 2900 g wog das Kind kurz vor seinem Tod 3950 g. Sein Höchstgewicht erreichte es mit 4020 g in der dreizehnten Woche. Die Ursache für die Gewichtsschwankungen dürfte unter anderem darin zu suchen sein, dass das Kind sehr viel spuckte und auch häufig einen Grossteil der zugeführten Nahrung erbrach. Es bleibt hinzuzufügen, dass das Kind bei der Nahrungsaufnahme sehr schnell ermüdete, nur mühsam zum Trinken zu bewegen war und deshalb mit der Sonde ernährt werden musste.

Die Stühle waren von normaler Farbe und Beschaffenheit. Die Anzahl der Stuhlentleerungen schwankte zwischen zwei und fünf pro Tag.

Am 21. Tag entleerte das Kind zweimal weisslichen Stuhl. Die Leber war um gut zwei Querfinger verbreitert. In den folgenden Tagen normalisierte sich die Stuhlfarbe. Die Leber blieb vergrössert.

Die hemisphärenähnliche Geschwulst war in den ersten drei

Wochen unverändert. Später wurde sie langsam grösser und war vor dem Tod etwa tennisballgross. Sie wackelte bei Bewegungen des Kindes und hing über das linke Auge. Zu Beginn der achten Woche entzündete sich der Encephalocelensack. Die Entzündung klang unter Behandlung mit Furoxonsaft und lokaler Anwendung von Gentianaviolett innerhalb von fünf Tagen wieder ab.

Eine erneute Entzündung trat in der zehnten Woche auf, die sich gleichfalls durch Behandlung mit Gentianaviolett-Lösung beherrschen liess. Das Allgemeinbefinden war dabei nicht gestört. Die Temperatur blieb normal.

Die schon bei der Aufnahme beobachtete Bewegungsunruhe nahm in den folgenden Tagen noch zu. Deshalb wurde ab dem zehnten Tag dreimal täglich eine Luminalette als Dauermedikation gegeben. Ab der zehnten Woche musste manchmal Somnifen zusätzlich verabreicht werden. In der fünften Lebenswoche trat vorübergehend ein leichter Opisthotonus auf. Auffallend war während des ganzen Lebens ein ständig wechselnder Muskeltonus. In den letzten Tagen kurz vor dem Tod war das Kind im Schlaf spastisch.

In der achten Woche wurden Elektroenzephalographische Ableitungen mit folgendem Befund gemacht:

Ableitung am wachen Kind
Bei der unipolaren Ableitung von den Flanken der Geschwulst (siehe Ableitschema!, Abb.4, S.11) fällt eine regelmässige,streckenweise monomorphe teta-Tätigkeit bis 40 Volt auf, die wohl von tieferen Strukturen im Thalamusbereich ausgeht.

Es fehlen die in diesem Alter sonst gesehenen höheren trägeren Schwankungen.

Bei bipolarer Ableitung von der Geschwulstoberfläche kommt diese abnorme Rhythmisierung nicht oder nur sehr schlecht zum Ausdruck.

Gegen Ende des zweiten Monats wurde das neurologische Verhalten des Kindes in einem Film festgehalten.

Die dabei gemachten Beobachtungen waren folgende:
Der Muskeltonus war gesteigert und schwankte ständig in seiner Intensität. Es kam zu ausfahrenden, blitzartigen Spontanbewegungen mit vorwiegender Streckhaltung der unteren Extremitäten.

Die Hautreflexe waren vorhanden. Der Blick war starr bei deutlichem Strabismus divergens. Die Cornea war jetzt trüb und entzündlich verändert. Auf akustische Reize (Händeklatschen) kam es zu Augenrollen und kurzen heftigen Bewegungen aller Extremitäten.

Alle Sehnenreflexe waren gesteigert. Die Moro-Reaktion war äusserst

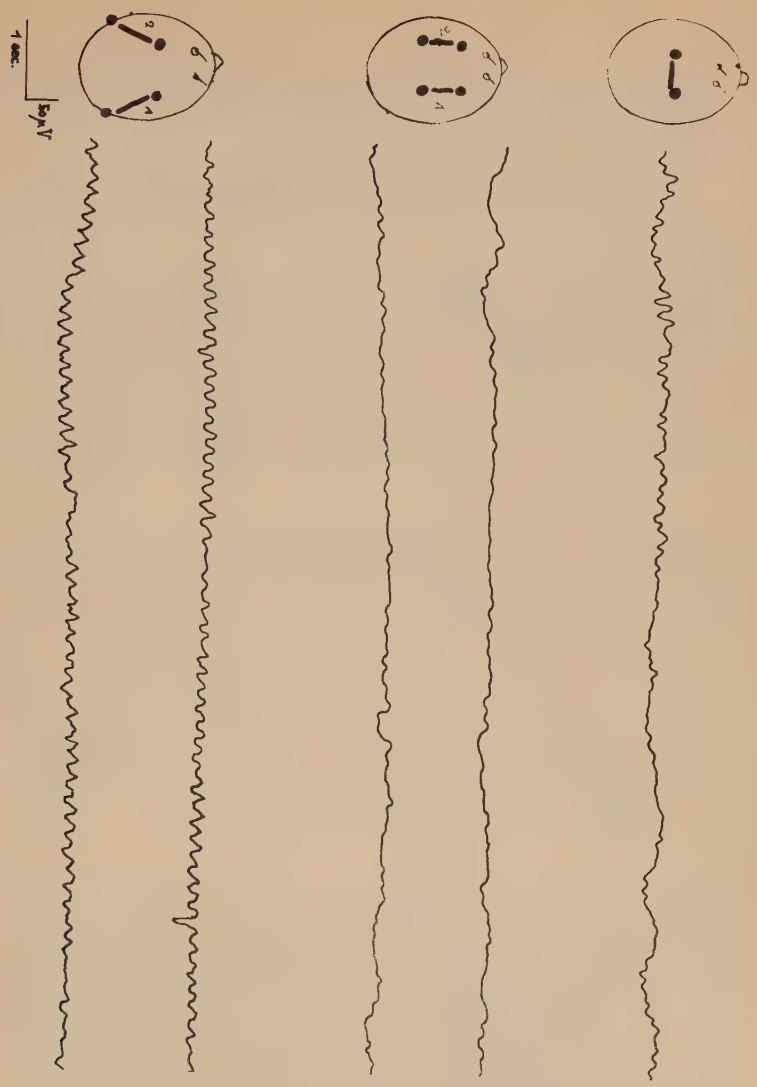

ABBILDUNG 4

Wach-EEG am 8 Wochen alten Kind:

a und b bipolare Ableitung von der Geschwulstoberfläche,

c unipolare Ableitung von den Geschwulstflanken gegen das gleichseitige Mastoid abgeleitet

lebhaft.

Der orale Suchreflex war nicht vorhanden. Auch bei wiederholtem Bestreichen der Mundwinkel durch den Finger des Untersuchers kam es zu keiner Reaktion. Der Kopf wich eher in die entgegengesetzte Richtung aus.

Beim Hochziehen an den Armen aus Rückenlage hing der Kopf auch noch in diesem Alter der Schwere nach nach hinten, im Sitzen wackelte er hin und her.

Im ganzen waren keine differenzierteren Leistungen, wie sie in diesem Alter sonst beobachtet werden, zu erzielen. Die Reaktionen auf taktile Reize waren wenig lokalisiert und führten zu Massenbewegungen. Noch deutlicher als beim neugeborenen Kind zeigte sich jetzt das Fehlen von Hemmungen, welche von höheren Hirnabschnitten stammen.

Die Röntgenbilder zeigen eine extreme Mikrokranie (Abb. 5, S. 13, Abb. 6, S. 14); der Schädel ist disproportioniert und pathologisch verformt.

Eine Schädelhöhle fehlt im vorderen und mittleren Bereich nahezu vollständig (Abb. 7, siehe Originalarbeit); die hintere Schädelgrube ist demgegenüber etwas deutlicher, aber ebenfalls stark reduziert. In Frontalansicht liegt der grösste Querdurchmesser des Schädels in Höhe der stark betonten Felsenbeine und beträgt 8,6 cm (etwa gleiche Distanz bei einem normal entwickelten und gleich alten Säugling knapp 11 cm).

Die Kalotte liegt flach und zeltdachförmig über der Basis, wobei die nahezu planen Kalottenhälften im Scheitel einen annähernd rechten Winkel bilden. Der grösste Längsdurchmesser, gemessen vom oberen Kalottenrand zum Hinterhaupt, beträgt 8,5 cm (Vergleich zum Normalfall: 15,3 cm). Der Abstand vom Dorsum sellae zur Kalotte im Scheitelbereich beträgt 1,5 cm (ca. 10 cm im Normalfall).

Im Vergleich zu dem stark reduzierten und verformten Gehirnschädel ist der Gesichtsschädel im Vergleich zum Kontrollbild nur gering verkleinert, die Zahnentwicklung zeigt wenig Unterschiede zu diesem Punkt. Die Orbita ist in Seitenansicht im Verhältnis ziemlich ausgedehnt, sie entspricht in ihrem Umfang etwa der des Kontrollfalles, das Dach der Orbita wirkt eingesunken. Im Vorderbild ist der Querdurchmesser der Orbita auf mehr als die Hälfte des Normalfalles reduziert. Im Seitenbild grenzt nach occipital hin an die Orbita das Keilbein mit einer relativ stark ausgeprägten Hypophysengrube; das Dorsum sellae, in gleicher Höhe wie der Orbita-Oberrand, wirkt kegelförmig vergröbert. Die Synchondrosis spheno-occipitalis ist relativ breit. Beide Felsenbeine sind verhältnismässig stark entwickelt, in ihrer Ausdehnung im Vergleich zum Kontrollbild nur wenig reduziert. Einzelne Strukturen der Bogengänge sind deutlich zu erkennen. Im Seitenbild liegt die Synchondrose

ABBILDUNG 5

Lichtpause eines Schädelröntgenbildes der Monika M. im Alter von 3 1/2 Monaten (Normgrösse)

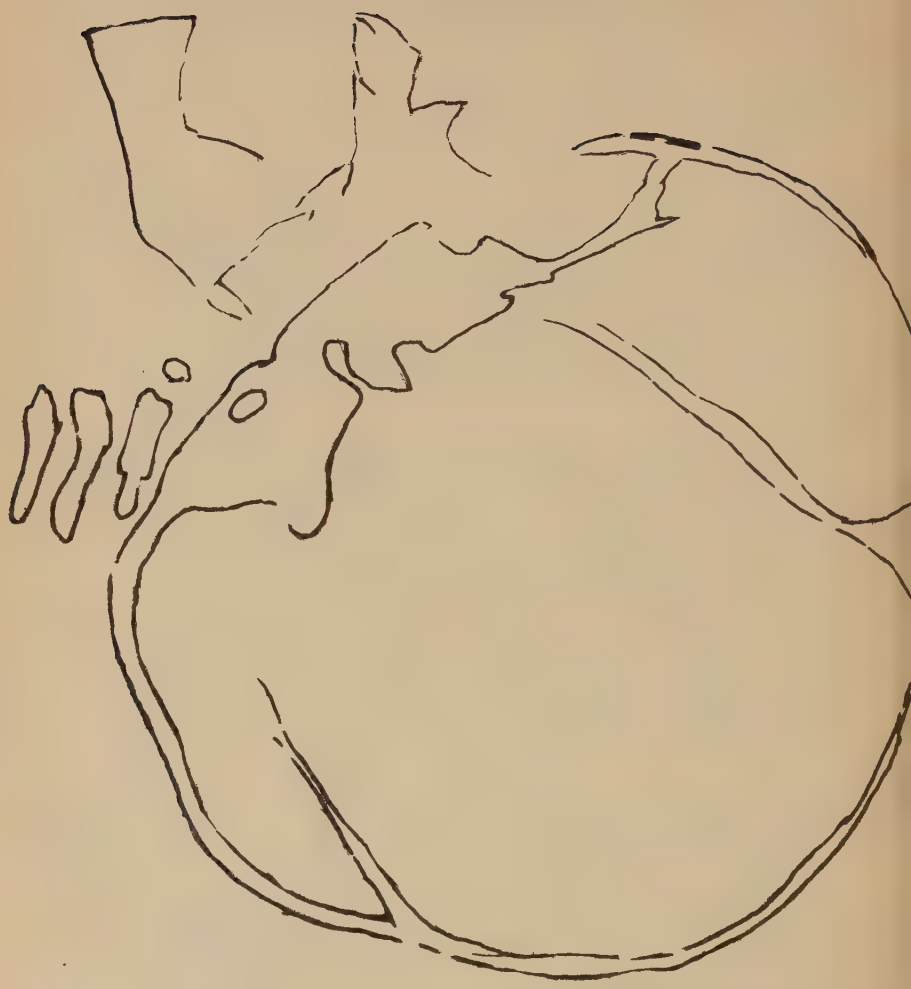

ABBILDUNG 6

Lichtpause eines Schädelröntgenbildes eines 3 1/2 Monate alten, gesunden Vergleichs-Kindes (Verkleinerung um 1/3).

zwischen exoccipitale und supraoccipitale am Hinterrand des Foramen magnum verhältnismässig im gleichen Abstand zur Synchondrosis spheno occipitalis wie im Kontrollfall; man kann daraus schliessen, dass das Foramen magnum annähernd normal ausgebildet ist, wie auch die Grösse der Halswirbel in beiden Ebenen dem Kontrollfall vergleichbar ist.

Im Stirnbereich zeigt sich beginnend etwa in der Gegend der Nasenwurzel und des oberen Orbitarandes eine flache Mulde in der Kalotte im Seitenbild, die bis knapp in Höhe des hinteren Orbitarandes reicht. Aus dieser Mulde wölbt sich ein fast walzenförmiges weichteildichtes Gebilde (Querdurchmesser in Frontalansicht 7 cm, in Seitenansicht etwa 5 cm Durchmesser). An der hinteren Begrenzung dieser Vorwölbung ist die Kalotte etwas aufgeworfen; im Bereich des Scheitelbeines zeigt die Kalotte im Seitenbild mehrere Unterbrechungen, wobei eine sichere Zuordnung zu einzelnen Nähten nicht gegeben werden kann.

Allgemein fällt auf, dass die Knochenstruktur der Kalotte und zum Teil auch der Basis stellenweise sehr weit entwickelt ist; die Occipitalschuppe zeigt z.B. eine deutliche Untergliederung in Tabula externa, interna und Diploe. Ebenso ist im Bereich des Schläfenbeines und auch des Clivus eine deutliche spongiöse Knochenstruktur nachzuweisen.

Die Röntgenbilder nach Luftfüllung zeigen eine ausgedehnte Hohlraumbildung im Bereich der warzenförmigen Vorwölbung über dem Stirnbein; im Vorderbild zeigt sich eine mittelständige Trennung in zwei Blasen durch eine Art Septum. Innerhalb des knöchernen Schädels finden sich nur einzelne kleine Luftmengen unterhalb der parietalen Kalotte, sowie eine feine, fast strichförmige Luftsäule, welche knapp oberhalb der Sella beginnt und bis in den Prolaps zu verfolgen ist. Im Bereich der hinteren Schädelgrube ist kein gasförmiger Kontrast nachzuweisen.

C SEKTIONSBEFUND

I ÄUSSERE BESICHTIGUNG

Leiche eines weiblichen untergewichtigen Säuglings, 3930 g schwer und 56 cm lang. Die Totenstarre mittelgradig, an den Gliedmassen ausgeprägt. Die Haut blass, etwas pastös. Am Rücken, Nacken und an der Dorsalseite der Beine landkartenartige blass-livide, nicht wegdrückbare Leichenflecke mit Ausnahme an den aufliegenden Stellen. An beiden Hornhäuten eine reiskorngrosse, über den Pupillen gelegene Trübung.

Die Pupillen rund, gleich weit und sehr eng, die Iris grau-blau.

Über der LWS eine Einstichstelle in der Haut wie nach einer Lumbalpunktion.

Die Finger- und Zehennägel überragen die Kuppen.

Die Handfurchen regelrecht.

Der rechte Fuss angedeutet plantar-flektiert. Der epigastrische Winkel stumpf, die Brustwarzen regelrecht.

Der Bauch überragt das Thoraxniveau, der Nabel leicht vorgewölbt.

Das äussere Genitale unverändert, die grossen Labien überragen die kleinen.

II. BEFUND AN HALS-, BRUST- UND BAUCHORGANEN

Gaumenmandel, Unterkieferdrüsen, Thymus und Schilddrüse unauffällig.

Grösse und Form des Herzens gehörig.

Die Lungen haben einen verminderten Luftgehalt, hohen Blutgehalt und eine Überblähung ihrer Vorderränder.

Pankreas, Milzvene und Pfortader, Gallenblase und Gallengang regelrecht. Die Milz mit deutlicher Follikelstruktur, 0,5 cm vom unteren Milzpol entfernt befindet sich eine linsengrosse Nebenmilz. Die Leber sehr gross, von Dunkelblau-roter Schnittfläche.

Die Nebenniere misst 2 : 1,5 cm, ihre Rinde blassgrau.

Am Gefässsystem, Nieren und inneren Genitale kein abnormer Befund.

III. KNOCHENSYSTEM

Die Wirbelsäule weist im unteren Brust- und oberen Lendenabschnitt eine leichte Biegung nach links auf. Das Kreuzbein stark gekrümmt. Im Oberschenkelknochen die Knorpel-Knochengrenze scharf. In der distalen Femurepiphyse ein 0,8 : 0,4 cm messender elliptischer Knochenkern.

IV. SCHÄDEL

Am Kopf eine 7 : 6 : 6 cm messende, bruchsackartige Ausstülpung, bei Defekt der an die grosse Fontanelle angrenzenden Knochen des Hirnschädels. Die rote, glänzende Wand dieser Ausstülpung mit mehreren bis markstückgrossen, honiggelben, schorfartigen Belägen bedeckt und in der Sagittallinie durch eine 2 cm tiefe Furche nach Art einer Fissura interhemispherica in zwei Teile getrennt, der rechte von beiden stärker vorgewölbt. Über der Hinterhauptschuppe grenzt eine 2,8 : 0,2 cm tiefe Hautfurche die Kopfhaut gegen das bruchsackartige Gebilde ab, die parallel zur Coronarnaht läuft. Über der kleinen Fontanelle ein pfennigstückgrosses, mit Schorf bedecktes Geschwür.

Der Ansatz der Ausstülpung reicht frontal an die Nasenwurzel und die Augenbrauenbogen. Beide Oberlider ektropiert, die Bindehäute mit sehr blutreichen Gefässen versehen. Die Augenachsen schräg unter Bildung eines nach oben offenen stumpfen Winkels, bei hochgradiger Verbreiterung der Augäpfel nach Art von Froschaugen. An beiden inneren Augenwinkeln je ein Flügelfell, rechts ausgeprägter als links. Die Oberlider tragen Wimpern; sie fehlen an den Unterlidern.

Die Nase auffallend gross, vorspringend und sehr breit, nach Art einer flachgeschlagenen Boxernase. Die Nasenöffnungen enthalten schleimiges Sekret.

Die Ohren ausnehmend gross, mit fehlender Reliefstruktur von Helix und Anthelix, so dass sie wie glatte Elefantenohren aussehen. Der Tragus angelegt, die Ohrknorpel fehlen.

Der Hals kurz und gedrungen.

Das Rückenmark regelrecht, ebenso das Kleinhirn. Der Hirnstamm geht in das bruchsackartige leere Gebilde mit einem zapfenförmigen Ausläufer über. Beide Grosshirnhemisphären fehlen.

a) Gehirn (makroskopischer Befund)

Die hintere Schädelgrube ist eröffnet. Oberhalb des Nasenansatzes ragt ein 7 cm breiter, 6 cm langer und 5 cm hoher, derber, an der Oberfläche unregelmässig konfigurierter, sich stellenweise ledern anfühlender Sack hervor. An der Mittellinie verläuft eine Trennungsfurche. Neben dieser Furche tastet man in ihm einen dicken Inhalt. Das übrige Gebilde von schlaffer Beschaffenheit.

Frontal, sowie an beiden Seiten liegen inkrustierte Gewebsstücke, die mit Tinktur betupft sind.

Die hintere Schädelgrube enthält das regelrechte Kleinhirn (Abb. 8, siehe

Originalarbeit). Der Übergang zum Rückenmark und zur Medulla oblongata ist unauffällig.

In Höhe des oberen Cervicalsegmentes wird das Rückenmark von der Medulla abgetrennt, und Medulla sowie Brücke nach oben hin schrittweise abpräpariert. Bei genauer Betrachtung findet man an der Brücke des Gehirns alle Hirnnerven mit Ausnahme der beiden Olfactorii. Die Nervenstränge normal beschaffen und gehörig dick (Abb. 9, 10 und 11, siehe Originalarbeit).

Das Kleinhirn normal konfiguriert. Der Oberwurm regelrecht angelegt. Am Übergang von der Brücke zum Mittelhirn erkennt man an der Dorsalfläche die etwas normal gebildete Vierhügelplatte mit stärkerer Abflachung der beiden vorderen Hügel. Diesem Abschnitt schliesst sich eine 1,5 cm breite, 0,7 cm dicke und 5 cm lange Gewebsplatte an; sie reicht von der Brücke bis in die basalen Teile der Grosshirnblase. Die beiden Aa. vertebrales normal angelegt, von mittlerem Kaliber. Sie vereinigen sich regelrecht zur Arteria basilaris, die länger als üblich ist und an der Basis der beschriebenen verlängerten Gewebsplatte nach vorne verläuft.

Die A. cerebelli posterior inferior sowie anterior und superior entspringen regelrecht und sind im weiteren Verlauf nach oben verlagert.

Die A. basilaris teilt sich nach etwa 3,5 cm in zwei Äste (Abb. 9, siehe Originalarbeit), die nach Grösse und Verlauf den Aa. cerebri posteriores entsprechen. Sie laufen ebenfalls an der basalen Fläche der Gewebsplatte in einem Winkel von etwa 30 Grad auseinander und erreichen in der lateralen Seite der Gewebsplatte den dorsalen Teil des Grosshirnbläschens. Beide Carotisstümpfe ebenfalls regelrecht angelegt und stark verlängert. Von ihrem Durchtritt an der Schädelbasis verlaufen sie ebenfalls an der Unterseite der Gewebsplatte nach stirnwärts und teilen sich nach zwei cm in zwei offenbar der Arteria cerebri anterior und media entsprechende grössere Äste; sie münden nach 0,5 cm in die basale Fläche des Grosshirnbläschens ein. So verlaufen auf der lateralen Fläche dieser Gewebsbrücke streckenweise drei parallele Hirnarterien.

Die meisten Hirnnerven ziehen -wie oben beschrieben- regelrecht. Das Chiasma opticum oben stark abgeplattet.

Die beiden, ebenfalls stark abgeplatteten Nn. optici verlaufen nach rückwärts und treten regelrecht durch ihre Austrittsstellen des Schädels (Abb. 10, siehe Originalarbeit). Zwischen den beiden Nn. optici sieht man ein sehr verlängertes Infundibulum bis zur Hypophyse. Die normal grosse Hypophyse bräunlich verfärbt. Neben den beiden Nervi optici, kurz vor ihrem Austritt aus dem Schädel, befindet sich ein linsengrosser, weissgelblicher Gewebsknoten, der offenbar durch Bindegewebsfäden hier befestigt ist (Ganglion? Lipom?).

Auch die beiden sehr ausgeprägten Nervi Oculomotorii verlaufen nach rückwärts und erreichen erst nach Bildung eines Bogens ihre Austrittsstelle aus dem Schädel. Die Basalfläche des Gehirns knickt etwa am Übergang von der Brücke zum Mittelhirn deutlich ab, der etwa dem Übergang von der hinteren zur mittleren Schädelgrube entspricht; hier sind Teile des Kleinhirns ebenfalls eingeschnürt. Auf seiner Dorsalfläche hat man den Eindruck, die Vierhügelplatte zu erkennen. Weiter frontalwärts verschwindet die Gewebsplatte in dem darübergelegenen Grosshirnbläschen. Diese Gewebsplatte teilt sich nach 2 cm in zwei grössere Schenkel auf, die in der Mitte eine Mulde haben, die offenbar dem 3. Ventrikel entspricht.

Der bereits beschriebene, in zwei Hemisphären gut zu differenzierende Endhirnteil sitzt dem Nasenbein direkt auf. Die äussere Epidermis geht auf die Oberfläche des Bläschens über, wobei nach etwa 0,5 cm eine scheinbare Grenze besteht. Ob der folgende derbe Oberflächenüberzug der Dura oder einer dünnen Schicht der Epidermis entspricht, lässt sich mit freiem Auge nicht feststellen. Die Oberfläche der Dorsalseite des Bläschens zart und zum Teil durchscheinend.

Auf einem Frontalschnitt erkennt man zwei voneinander durch eine dikkere Gewebsplatte getrennte Höhlen, die den Seitenventrikeln entsprechen (Abb.12, siehe Originalarbeit). In beiden medialen Teilen der Mantelkante liegen etwa kirschgrosse, schwammige, weiche Gewebspolster, durch eine dünne Membran gegen das Lumen des Seitenventrikels abgegrenzt. Von diesen beiden Gewebspolstern zieht eine 0,3 cm breite Brükke zum mittleren 0,4 cm dicken und harten Septum. Diese mittlere Platte, trennt beide Höhlen, breitet sich basalwärts aus und geht ohne scharfe Grenze in die Basis des Bläschens über.

Am oberen Ende der Trennungsplatte findet sich ein etwa 3 : 2 cm breiter Gewebsteil von gelbbräunlicher Farbe. Von hier kann man die beschriebene, zum Mittelhirn führende, Gewebsplatte weiter in okzipitaler Richtung verfolgen. An der basalen Fläche des in der medianen Mantelkante gelegenen schwammigen Gebildes erkennt man mehrere bis ziersteckknadelkopfgrosse, gelbliche Vorwölbungen (Nervenzellnester?). Auf weiteren Frontalschnitten wird die spongiöse Masse der medianen Mantelkante frontalwärts zystisch, okzipitalwärts etwas kompakter. Innerhalb dieses Gewebes lassen sich verschiedene Gewebspartikel unterscheiden. Es handelt sich zum Teil um runde oder ovale gelblich-braune, zystische oder feinkörnige Gewebsteile. Weiter okzipitalwärts hat der in der Mitte gelegene Gewebsteil eine erhöhte Konsistenz, weiss-gelbliche Farbe und einige Zysten. Der dritte Ventrikel lässt sich nicht sicher feststellen; man findet nur eine leichte Vertiefung an der Dorsalfläche der ventralen Gewebssäule. Bei der Zerlegung der mittleren Gewebsplatte erkennt man zwei symmetrische Wülste, die in den frontalen Abschnitten mantelförmig durch eine kleine Brücke miteinander verbunden sind.

An der Basalfläche befindet sich eine, in der Mitte 2 mm dicke Gewebsplatte, die anscheinend dem Chiasma entspricht.

Weiter okzipitalwärts flacht sich die dorsale Vertiefung ab, während basal eine Vertiefung zu sehen ist, die etwa der Fossa interpeduncularis entsprechen könnte.

Das Gewebe dieser Schnittflächen zum Teil weisslich, vorwiegend in der Mitte der Wülste, und dort von einem grauen Saum umgeben.

Das Kleinhirn im Ganzen flach, die einzelnen Teile jedoch regelrecht. Der Oberwurm gut angelegt, der vierte Ventrikel normal konfiguriert, jedoch sehr flach, ebenso das darüberliegende Kleinhirnzelt.

Auf einem etwa der Höhe des Mittelhirns entsprechenden Schnitt erkennt man im Hirnstamm den Anfang des Aquäductus Sylvii, der aber frontalwärts verschlossen endet.

Auch Brücke und Medulla oblongata normal angelegt, die Brücke in ventro dorsaler Richtung sehr flach. Die Medulla nicht wesentlich formverändert (Abb.13, siehe Originalarbeit). Bei der Zerlegung des Kleinhirns fällt eine starke Verminderung der Konsistenz des Markes auf; einzelne kleine Gefässe treten stärker hervor.

b) Rückenmark

Die harte Hirnhaut zart und glänzend. Das Rückenmark regelrecht mit gehöriger Verdickung der Intumescentia cervicales et lumbalis sowie gehöriger Ursprung der Nervenwurzeln. Auf der Dorsalseite des Rükkenmarks, besonders im unteren Thorakal- und Lumbalteil, sehr geschlängelte und blutreiche sowie vermehrte kleine Gefässe. Ähnlich verhalten sich die Gefässe in der Fissura mediana ventralis, besonders in ihrem unteren Abschnitt. Auf zahlreichen Schnitten setzt sich die graue Rückenmarksfigur gut ab. Blutungen oder Nekrosen fehlen (Abb.14, siehe Originalarbeit).

Mikroskopischer Befund

a) Hemisphärenschnitte

In mehreren Stufenserien wurden die dem Grosshirn entsprechenden sackartigenGebilde geschnitten (Abb.15, siehe Originalarbeit). Mikroskopisch eine relativ dicke Epidermisschicht, die die ganze Oberfläche bis zur Basis überzieht. Die oberen Schichten entsprechen denen der

normalen Haut. Ihre Dicke nimmt von der Basis zur Konvexität ab. Dem subcutanen Bindegewebe liegen Reste des Hirngewebes an, das hauptsächlich einem gliomesenchymalen Narbengewebe entspricht. Dieser schmale Saum des Hirngewebes liegt am Rande zweier grosser, den Ventrikeln entsprechenden, Höhlen.

Ein Ependymbelag nicht zu erkennen, nur streckenweise eine nicht vollständig differenzierte ependym-ähnliche gliöse Barriere vorhanden. Es fällt aber eine stärkere Gefässwucherung auf mit sehr dicker Wand, die grösstenteils hyalinisiert ist. Das Lumen stark eingeengt.

In der Nähe der Mittellinie befindet sich links ein Gewebsknoten, der wieder von Bindegewebe in einzelne Kammern unterteilt ist. Er besteht hauptsächlich aus Astocyten und einzelnen fraglichen kleinen Nervenzellen. Mehrere kleine pseudokalkartige Konkremente kommen vor. In der Nähe der Mittellinie wieterhin ein grösserer Gewebsherd, hauptsächlich aus gliösem Narbengewebe.

An seinem Rande zahlreiche, dicht beeinanderliegende Gefässe, zum Teil mit plumper, plexusähnlicher Umkleidung (Plexusanlage?). Weiter occipitalwärts folgt entlang der Mittellinie eine etwa dreieckig ausgebreitete Gewebsplatte mit zahlreichen kleinen, kalkartigen Konkrementen und Gliazellen, aber keine ausdifferenzierten Nervenzellen. Grössere Nervenzellnester weder am Rande des Ventrikels noch in dieser Gewebsplatte zu erkennen.

Eine auch nur angedeutet differenzierte Rinde fehlt überall. Im Markscheidenbild keine Zeichen von Markscheiden bzw. Fasersystemen vorhanden.

b) Stammganglien und Hirnstamm

Die elongierte Gewebsplatte ist in verschiedenen Höhen in Stufenserien zerlegt und angeschnitten. Die Beschreibung erfolgt von rostral nach caudal.

Block I: Die Gewebsplatte besteht aus drei zusammenhängenden Teilen, zwei etwa symmetrischen, schmetterlingsförmigen Blättern, die nach caudal durch einen Stiel mit einem flachen Gewebsteil, der im Zentrum ein etwa 1 mm breites Lumen hat, verbunden sind (Abb. 16, siehe Originalarbeit). Die Vertiefung zwischen den beiden oberen Blättern könnte dem dritten Ventrikel entsprechen, die darunterliegenden Lumina stellen offenbar den Beginn des Aquaeductus dar. Innerhalb der beiden etwa symmetrischen oberen Gewebsabschnitte liegen zahlreiche mittelgrosse Nervenzellen. Die Form der Zellen erinnert an die der Thalamuskerne. Zahlreiche kleine Pseudokalkkonkremente befinden sich innerhalb des Gewebes. An dem vermeintlichen Aquaeduct erkennt man einen ependymähnlichen Belag. Nervenzel-

len auf den ersten Schnitten noch nicht vorhanden.

Block II: Ähnlich wie Block I, nur am Rand des symmetrischen Gewebsteils, der sich jetzt von der unteren Gewebsplatte abtrennt, befinden sich die Markregionen nahe der Basis.

Block III und IV: Die untere Gewebsplatte ist mehr getrennt vorhanden (Abb.17, siehe Originalarbeit). Man findet jetzt eine ovale, an der Basis der Mittellinie etwas eingezogene Gewebsplatte, die von verdickten, sehr gefässreichen Meningen umgeben wird. Der Aquaeductus Sylvi nur noch spaltförmig, in der Nähe der dorsalen Oberfläche. Die einzelnen Kerngruppen grenzen nicht gut gegeneinander ab. Die mittleren Teile der Gewebsplatte enthalten markhaltige Fasern.

Block V bis XI: Hier regelrechte Strukturen: Eine normale, hochgradig abgeplattete Brücke mit nicht bemarktem Fussteil (Abb.18, siehe Originalarbeit). Starker Gefässgehalt der verdickten weichen Häute. Der Boden des vierten Ventrikels flach und weit ausgezogen. Die Brückenhaube regelrecht strukturiert.

In weiteren Serienschnitten ein regelrechter Übergang in die gehörig gebaute Medulla oblongata ohne Bemarkung der Pyramidenbahnareale. Die untere Olive und die Kerne der Medulla oblongata regelmässig strukturiert. Im Rückenmark ein altersentsprechender Bau der grauen und weissen Substanz.

c) Kleinhirn

Persistenz der äusseren Körnerschicht, die Purkinjezellen blass aber von genügender Zahl. Der Nucleus dentatus sehr vergrössert, die zahlreichen Schleifen des Kernes füllen das gesamte Marklager, die Nervenzellen unauffällig.

III DISKUSSION

Man kann aufgrund der eingehenden Beschreibung des Verlaufs und der morphologischen Untersuchungen dieses missgebildete Kind den Mittelhirnwesen zuordnen.

Das klinisch-neurologische Verhalten zeigte eine weitgehende Übereinstimmung mit den anatomischen Gegebenheiten. Die neurologischen Leistungen entsprachen dem gefundenen Substrat.

GAMPER kam im Gegensatz zum vorliegenden Fall zu dem Ergebnis, dass die nervösen Leistungen des von ihm beobachteten Kindes sehr viel umfangreicher waren, als aufgrund seiner anatomischen Befunde zu erwarten gewesen wäre.

In einer Arbeit WILLIs (1952) wird über vier grosshirnlose Kinder berichtet. Dabei handelt es sich um ein Rautenhirnwesen, zwei Mittelhirnwesen und eine Arhinenzephalie (der Hirnstamm mit grösseren Teilen des Zwischenhirns war in letzterem Fall ausgebildet). WILLI kommt bei seinen Untersuchungen zu dem Ergebnis, dass sich die Leistungen der Kinder entsprechend der Ausdehnung des Defekts verhalten. Die Beobachtungen decken sich mit den in dieser Arbeit gemachten.

Wenn GAMPER zu divergierenden Ergebnissen kam, er also bei seinem Kind höhere Leistungen feststellte, als nach dem autoptischen Befund zu erwarten waren, so beruht dieses darauf, dass er von anderen Voraussetzungen ausging:

> Erstens von Abtragungsversuchen beim Tier.
> Zweitens von Zustandsbildern, wie sie bei sekundärem Zugrundegehen des Grosshirns durch Krankheiten zu sehen sind.

Er nahm an, dass die phylogenetisch älteren Stammhirnpartien sich stärker entwickeln und somit eine höhere Funktion als normalerweise erhalten, wenn sie nicht unter dem Einfluss höherer Hirnzentren stehen. Wenn nun aber infolge einer frühzeitigen Entwicklungsstörung die gesamten Vorderhirn- und Zwischenhirnteile nicht zur Entwicklung kommen, wie in unserem Falle, und damit die Beeinflussung der tektonischen und funtkionellen Ontogenese der tieferen Abschnitte von vornherein ausfällt, so könnte es wohl möglich sein, dass in diesen Abschnitten phylogenetisch alte Funktionsweisen wieder zur Entfaltung kommen. Trifft diese Annahme zu, so würde das Mittelhirn unter solchen Verhältnissen einen grösseren und selbständigeren Leistungsumfang haben, als es bei regelrechtem Entwicklungsgange jemals erreicht."

Demgegenüber müssen wir aber annehmen, dass die funktionell älteren Stammhirnpartien von vornherein "überschiessend" funktionieren und erst durch den Einfluss übergeordneter Zentren gebremst und koordiniert

werden, und sich im Laufe der Entwicklung soweit ändern, dass sie bei einem späteren Ausfall des Neocortex nicht mehr in ihrer ursprünglichen Primitivfunktion auftreten, sondern bereits modifiziert sind.

A MUTMASSLICHER ENTSTEHUNGSZEITPUNKT DES FRUCHTSCHADENS

Im Folgenden erhebt sich nun die Frage, zu welchem Zeitpunkt der Embryonalentwicklung die abnorme Verbildung zustande kam, und welche Faktoren als Ursache für die vorliegende Missbildung angesehen werden können.

Es fand sich -um den erhobenen Befund kurz zusammenzufassen- ein stark verbildetes Vorderhirn. Das in zwei Hemisphären unterteilte primitive Endhirn sitzt dem Nasenbein direkt auf. Die Wandungen dieses Gebildes gleichen der normalen Epidermis, im subcutanen Bindegewebe findet man Reste des Hirngewebes in Form von gliomesenchymalem Narbengewebe und einer starken Gefässwucherung.

Im stark elongierten Zwischenhirn lassen sich mikroskopisch zahlreiche mittelgrosse Nervenzellhaufen ausmachen, die an Thalamuskerne erinnern. Der III. Ventrikel ist nur als flache Rinne ohne Ependymbelag an der dorsalen Gewebsplatte zu deuten.

Das Mittelhirn ist ebenfalls elongiert, abgeflacht, einzelne Kerngruppen lassen sich nicht gegeneinander abgrenzen. Es können jedoch eine grosse Zahl Nervenzellen beobachtet werden.

Brücke, Medulla oblongata und Kleinhirn sind normal angelegt und nur insoweit von der Norm verschieden, als sich Ausfälle geltend machen, die in sekundärer Abhängigkeit zu den Defekten des End- und Zwischenhirns stehen (absteigende Bahnen).

Die Klärung der Frage, zu welchem Zeitpunkt die Missbildung entstanden sein könnte, ist nur durch genaue Betrachtung der einzelnen Phasen der Entwicklungsgeschichte möglich.

Auf Grund der experimentellen Ergebnisse der Entwicklungsphysiologie lässt sich die Entwicklung in eine Reihe von typischen Phasen gliedern (F. H. Lehmann 1955).

Als erster Schritt der morphogenetischen Sonderung, der an die Furchun anschliesst, folgt die Bildung einer turgeszenten Keimblase, in der embryonales und extraembryonales Material bereits zu einem Teil gesonde

ist. Die zweite Sonderungsphase führt zur Abgrenzung von Amnion und Keimscheibe sowie zur Bildung des Entoderm, das die Keimscheibe unterlagert.

Zugleich wandert extraembryonales Mesoderm aus der Keimanlage aus. Erst jetzt setzen Gestaltungsvorgänge ein, die dem Keim den Grundplan des Wirbeltierembryos aufprägen. Die wichtige Phase der Gastrulation ist gekennzeichnet durch das Auftreten der Primitivrinne und Invagination des Chordamesoderms. Gleichzeitig wächst der Keim an seinem cranialen Ende besonders schnell. Als nächstes bildet sich im Ektoderm durch Abspaltung die Neuralplatte. Es entsteht ein dreischichtiges Gebilde; die Neurula. Das Dogma der schematischen Keimblattspezifität der späteren Gewebe ist heute weitgehend verlassen (F.H. Lehmann 1955, J. Gerlach 1960, D. Starck 1965). Die Zellen der Neuralleiste des Kopfes, also ektodermaler Herkunft, bauen z.B. fast das ganze Viscerocranion, einen grossen Teil des Kopfmesoderms und die Zahnpapillen auf, also alles Organe, die reichlich Stützgewebe bilden. Die nächste Phase, die der primären Organogenese, reicht vom Stadium der Neurula bis zu dem des Schlundspaltenembryos. Bis dahin besteht noch eine grosse Ähnlichkeit zwischen den Embryonen verschiedener Wirbeltierklassen. Erst in der nächsten Phase der Entwicklung des Embryo zum Feten gehen die Wege auseinander und der Mensch erhält allmählich seinen charakteristischen Formhabitus.

Die Entstehung der meisten Entwicklungsstörungen ist phasenspezifisch. Es entstehen Doppelbildungen von der Zygote bis zur jungen Gastrula. Missbildungen am Zentralnervensystem während der Gastrulation. Extremitätenmissbildung beim jungen Schlundtaschenembryo.

Bei Missbildungen im Kopfbereich bzw. am Zentralnervensystem spielt demnach das Stadium der Gastrulation eine bedeutende Rolle. Wie Experimente im Tierreich ergeben haben, ist die Entstehung der neuralplatte und des Neuralrohres nur möglich durch Induktion von unterlagernden Keimteilen (D. Starck 1965). HOLTFRETER (nach Starck) zeigte in einem Versuch, dass Axolotlkeime, die "enthüllt" waren und in einer 0,35 %igen NaCl-Lösung aufgezogen wurden, Exogastrulation ergaben. In derartigen Keimen laufen die Gestaltungsbewegungen normal ab, doch kommt es nicht zur Invagination, sondern zur Ausrollung und Umstülpung des Entomesoderms. Das Ektoderm bildet nun einen leeren Hautschlauch und zeigt keine Spuren von Neuralbildung. Aus dem Entomesoderm entsteht ein hautloser und nervenloser Embryo mit Chorda, Muskulatur, gegliedertem Darmkanal usw.

Das Ektoderm zeigt also ganz geringgradige Fähigkeit zur Selbstdifferenzierung, während das Entomesoderm eine ganze Reihe normaler histologischer Differenzierungen, trotz abnormer Lagebeziehung, durchführt.

Fügt man jedoch zu dem Ektoderm eine Unterlagerung durch ein kleines

Stück Entomesoderm, so erzielt man sofort neurale Induktion (HOLTFRETER, nach Starck). Das ganze Ektoderm ist also zunächst aequipotent und bekommt erst durch unterlagerndes Entomesoderm seine Determination (D. STARCK, 1965).

Unter Einwirkung dieses Induktors kommt es zur Bildung der Medullarplatte. Diese lässt aber bereits von vornherein spezifisch verschiedene Regionen erkennen, Vorderhirn, Rautenhirn und Rückenmarkabschnitt.

SPEMANN hat zunächst den Gedanken ausgesprochen, dass es bei der Induktion der Medullarplatte regional spezifische Induktoren gibt. Er unterscheidet einen Kopforganisator und einen Rumpf-Schwanz-Organisator. D.h. also, dass die spätere regionale Gliederung des Zentralnervensystems bereits in einer spezifischen Gliederung der Unterlagerung des Organisators vorweggenommen ist.

Untersuchungen von F. H. LEHMANN (1955) konnten die Gedanken Spemanns bestätigen. LEHMANN unterscheidet ebenso zwei Hauptorganisatore der eine liegt im praecordalen, der andere im cordalen Bereich des Urdarmdaches. Durch abgestufte Behandlung junger Keime mit Litriumchlorid bekam er isolierte Schädigungen bestimmter Organisationsregionen und zwar in Abhängigkeit vom Schädigungszeitpunkt. Behandelt man junge Gastrulae, so bekommt man Schädigungen im Rautenhirnbereich und im Bereich der hinteren Schädelbasis. Behandlung älterer Embryonenkeime ergibt Embryonen mit intaktem Hinterkopf, aber Missbildungen im rostralen Kopfgebiet (im Sinne der Cyclopie). Die kritische Phase für die Bildung der Hinterkopfregion fällt mit dem Beginn der Gastrulation zusammen und ist bereits abgeschlossen, wenn das Vorderkopfgebiet die grösste Empfindlichkeit gegen Schädigungen erreicht.

Die Kopfmissbildungen beim Menschen lassen zwei Typenreihen erkennen, die in allen Einzelheiten zu den experimentell erzeugten cyclopen bzw. otocephalen Missbildungen in Parallele gesetzt werden können. Innerhalb der beiden Missbildungsreihen kommen recht erhebliche Manifestationsschwankungen vor, die sich jedoch in einer Stufenreihe anordnen lassen und nur graduelle Differenzierungen des gleichen morphogenetischen Geschehens darstellen.

Die völlige Übereinstimmung des morphologischen Verhaltens derartiger Kopfmissbildungen zu den experimentell erzeugten Produkten gibt Aufschluss über den Entstehungszeitpunkt sowie die kausale Genese.

Man muss annehmen, dass auch beim Säugetier und beim Menschen Induktoren wirksam sind, dass diese im Darmdach liegen, eine ähnliche regionale Gliederung wie bei Amphibien aufweisen und während bestimmter kritischer Phasen gegen Schädigungen besonders empfindlich sind.

Für die Exencephalie interessiert besonders der vordere präkordale Bereich des Kopfdarmdaches.

Morphologische und experimentelle Befunde rechtfertigen es, dass das apicale Kopfgebiet als eine besondere Einheit abzugrenzen ist (LEHMANN 1955). Es reicht nach caudalwärts bis in die Gegend der Hyomandibulartasche und umfasst Vorderhirn, Zwischenhirn, Nasenanlage und Augen, sowie die Derivate des vordersten praecordalen Mesoderms.

Die räumliche Ordnung des normalen Urdarmdaches und seine länger dauernde formativ-induktive Wirkung ist für die normale bilaterale Gestaltung des Vorderhirns von ausschlaggebender Bedeutung. Die Induktion löst in einem entsprechenden Blastem einen komplexen Selbstorganisierungsprozess von Regionalcharakter aus. Kommt es jedoch zur Isolation von Neuralplattenteilen, die vor ihrer Isolation vom normal induzierenden Urdarmdach unterlagert waren, so kommt es zu abnormen Gestaltungsvorgängen. Insbesondere ist dabei die paarige Ausbildung der Hirnteile und Augen stark gestört. Es treten Abnormitäten verschiedenen Grades auf. Dem Vorderdarmdach kommt also in der normalen Entwicklung eine Bedeutung als gestaltendes und induzierendes Element zu (STARCK 1965).

Bei der Cyclopen-Bildung fand ALDERMANN (nach Lehmann 1955), dass im vorderen Urdarmdach dort, wo die Anlagen des vordersten Mesoderms liegen, drei Bereiche, die für die paarige Ausbildung der Augen verantwortlich sind.

Ein mittlerer Bereich scheint unterdrückend, zwei seitliche Bereiche fördernd auf den Augenbildungsbereich zu wirken. So ist es zu erklären, dass trotz eines einheitlichen Augenfeldes in der Neuralplatte, zwei getrennte Augenanlagen gebildet werden. Wird nun die mediane volle Entfaltung des mesentodermalen Urdarmdaches behindert, so werden offensichtlich zunächst die medianen Bereiche, die für eine Trennung der Augen verantwortlich sind, in ihrer normalen Entfaltung gehemmt. Je vollkommener dieser mittlere Bildungsbereich fehlt, um so weitgehender wird auch die mediane Nichttrennung der sich bildenden Augenanlage sein. - Es entstehen Synophthalmien und Cyclopien verschiedenen Grades.

Nimmt man nun an, dass das gesamte Urdarmdach in Bereiche aufgeteilt ist, denen regionalspezifische Induktionsleistungen auf die Neuralplatte zukommen, so lassen sich bei einem Ausfall einer mehr oder weniger grossen Zahl von Bereichen Missbildungen im Kopfgebiet von kleinstem bis zum grössten Umfang erklären.

B. MÖGLICHE URSACHEN FÜR DIE ENTSTEHUNG DER VERBILDUNG

Im älteren pathologischen Schriftgut wird häufig für die Gehirn- bzw. Schädelmissbildung eine Erkrankung des älteren Fetus und dadurch Verminderung des Fruchtwassers verantwortlich gemacht. Desgleichen schien das Amnion eine grosse Rolle zu spielen. "Das Amnion bewirkt durch seinen Druck auf das häutige Schädeldach eine Ischämie mit nachfolgender Nekrose" (JANSEN 1913). SCHWALBE (1906) und ILBERG (1940) glaubten, dass eine mangelhafte Ablösung oder sekundäre Neuverwachsung des Amnions mit dem Embryo Zugwirkungen verursacht, aus denen Entwicklungsstörungen resultieren. Diese Theorie dürfte nur bei Auffinden von Schnürfurchen und amniotischen Bändern zu recht bestehen (FREUDENBERG 1963). OSTERTAG fand unter 12 318 Geburten der Göttinger Klinik nur 0,008 % amniogene Missbildungen.

Die Auffassung, dass die Anencephalie das Resultat einer prozesshaften Rückbildung eines zuvor gut angelegten Gehirnes sei, vertritt ANDRÉ-THOMAS (1950),Diese Theorie wirkt hinsichtlich der in dieser Arbeit beschriebenen Exencephalie sehr bestechend. An dem verbildeten Endhirn fanden sich reichlich Rückbildungsprozesse in Form eines gliomesenchymalen Bindegewebes. Jedoch muss man annehmen, dass diese Rückbildungsprozesse sekundärer Natur sind und dass es sich um ein schon primär mangelhaft angelegtes Endhirn handelt. Dieses lässt sich so erklären: der gesamte chordale Bereich des Schädels und des Gehirns waren normal ausgebildet, während im präkordalen Bereich nicht nur das Gehirn, sondern auch der knöcherne und bindegewebige Anteil dieses Gebietes stark verbildet waren. Das rudimentäre Grosshirnbläschen sass dem Nasenbein direkt auf, eine knöcherne Umhüllung war nicht vorhanden. Die abnorme Lagebeziehung des Endhirns zum Nachhirn mit dem zu einer Platte ausgezogenen Zwischen- und Mittelhirn bedingten eine wesentlich schlechtere Blutversorgung. Die an der hinteren Schädel-Basis eintretenden Gefässe mussten zwangsläufig einen weiteren Weg zurücklegen als normalerweise. Es ist einleuchtend, dass damit die verbundene schlechtere Blutversorgung Rückbildungsprozesse nach sich ziehen konnte. Zum anderen kam es nicht zu einer knöchernen Umhüllung des Grosshirns. Zwar beeinflusst das Grosshirn die Ausbildung der knöchernen Schädelkapsel, jedoch kann man nicht abstreiten, dass in der späteren fetalen Entwicklung eine Wechselbeziehung zwischen Gehirn und Schädelkapsel besteht und dass ein Fehlen der Schädelkapsel ebenso Rückbildungsprozesse am Gehirn bewirken kann.

Es wurde bereits beschrieben, dass die Determination der Kopfmissbildungen in die Wirksamkeit des Kopforganisators fällt und dass es sich um zwei verschiedene Organisationsgebiete für die Vorder- und Hinter-

kopfregion handelt. Unter der Annahme, dass die Rückbildungsprozesse sekundärer Natur sind, scheint die intakte Hinterkopfregion bei schwer verbildetem Vorderhirngebiet dafür beweisend zu sein, es liege ein fehlerhaftes Induktionsgeschehen vor.

Aus dem bisher Gesagten ergibt sich, dass die Störungen, die für die Entstehung der vorliegenden Missbildung verantwortlich sind, in den ersten Wochen der Schwangerschaft aufgetreten sein müssen; Erkrankungen in der Fetalperiode scheiden für ihr Zustandekommen aus.

KAUSALE GENESE

Im 19. und zu Beginn des 20. Jahrhunderts schrieb man Umweltseinflüssen eine grosse Bedeutung zu. Die Wissenschaft kam zu neuen Erkenntnissen in der Genetik. Unter ihrem Einfluss neigte man dazu, Missbildungen generell als Folge von Genwirkungen zu deuten.

Erst als im Jahre 1941 GREGG berichtete, dass Kinder, deren Mütter in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten an Röteln erkrankt waren, typische Missbildungen (Gehirn, Auge, Ohr und Herz) zeigten, begann das Interesse an exogenen Faktoren wieder grösser zu werden.

TÖNDURY (1939) konnte zeigen, dass bei Erkrankung der Mutter in den ersten Monaten der Schwangerschaft an Mumps, Poliomyelitis, Influenca, Hepatitis epidemica stets (!) mikroskopisch schwere Veränderungen in den Organen des Feten nachweisbar waren. Der direkte Nachweis des Virus im Embryonalkörper steht noch aus, doch wurde experimentell gezeigt, dass beim Kaninchen das Virus des Herpes-simplex diaplacentar übertreten kann.

RECORD (1961) stellte fest, dass eine Häufung der Anencephalie in den Monaten November bis Januar vorkommt, woraus er vermutet, dass eventuell Virusinfekte eine Rolle spielen.

PLEYDELL (1960) zeigte an Hand einer systematischen Aufzeichnung angeborener Missbildungen in einer englischen Grafschaft, dass Kinder mit Anencephalie drei Mal so häufig in städtischen, industrialisierten als in ländlichen Gebieten geboren werden. Innerhalb der einzelnen Städte waren zeitliche und lokale Häufungen von Geburten anencephaler Kinder festzustellen. Zeitliche und lokale Häufung deuten auf infektiöse Agentien. Wenn die Erkrankung der Mutter während der Embryonalzeit durch Viren und dadurch Schädigung des Kindes in einem scheinbaren Widerspruch zu dem vorher Gesagten über den sehr viel früheren Determinationszeitpunkt der beschriebenen Hirnmissbildungen steht, so ist zu berücksichtigen, dass der menschliche Keim aus einer dotterarmen Zygote

Über der LWS eine Einstichstelle in der Haut wie nach einer Lumbalpunktion.

Der rechte Fuss angedeutet plantar flektiert. Der epigastrische Winkel stumpf, die Brustwarzen regelrecht.

Der Bauch überragt das Thoraxniveau, der Nabel leicht vorgewölbt.

Grösse und Form des Herzens gehörig.

Die Lungen haben einen verminderten Luftgehalt hohen Blutgehalt und eine Überblähung ihrer Vorderränder.

Milzpol entfernt befindet sich eine linsengrosse Nebenmilz. Die Leber sehr gross, von Dunkelblau-roter Schnittfläche.

Am Gefässsystem, Nieren und inneren Genitale kein abnormer Befund.

III. KNOCHENSYSTEM

Die Wirbelsäule weist im unteren Brust- und oberen Lendenabschnitt eine leichte Biegung nach links auf. Das Kreuzbein stark gekrümmt. Im

Femurepiphyse ein 0,8 : 0,4 cm messender elliptischer Knochenkern.

und verweist auf ANTOINE, "dass auf Grund von vermehrten Missbildungen röntgenbestrahlter Frauen auch von der 'temporären Kastration' abgesehen worden sei."

Allerdings war als Folge der Atombombe auf Hiroshima weder eine signifikante Häufung der Anencephalie noch ein Anstieg der Missbildungsquote allgemein zu beobachten (DUNHAM Ch. L., E. P. CRONHILE, G. H. LE ROY und S. H. WARREN 1952).

Minderwertigkeit des Keimgutes durch Überalterung der Mutter, Erschöpfung, durch zu häufige Geburten und vorangegangene Aborte werden in der Literatur viel diskutiert. KLEBANOW und HEGNAUER (1950) fanden bei einer statistischen Erhebung in München bei 14 000 Geburten Anencephale zehn Mal häufiger bei Frauen zwischen 46 und 50 Jahren als in den jüngeren Altersklassen.

In zwei Untersuchungen ist BÜCHI (1950) aus dem Kopenhagener Material den Häufigkeiten zu Beginn und zu Ende der Gebärfähigkeit nachgegangen. Er erörtert die Frage der ovariellen Insuffinzienz im jugendlichen bzw. höheren Alter, ferner die Häufigkeit der verschiedenen Schädigungen der Eizelle während des Lebens.

REKORD (1961) zeigte in einer umfangreichen statistischen Arbeit in Schottland, dass die Kurven bezüglich des Alters der Mutter und der Zahl der vorangegangenen Geburten doppelgipflig (u-förmig) sind mit geringstem Vorkommen bei 25-29 Jahren bzw. zwei Kindern.

Die Neigung zu Aborten bei Müttern eines anencephalen Kindes lässt einige Autoren den Einfluss eines Letalfaktors vermuten. Die Wahrscheinlichkeit für weitere Kinder bei diesen Frauen für eine Craniorhachischisis sind 1 %, für Spontanaborte 20 %. Die Anencephalusgeburten machen 0,064 % der Gesamtgeburten aus (OSTERTAG). Auffallend ist die Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes bei den anencephalen Kindern. BEARN (1959) fand unter 24 Fällen 21 weibliche Anencephale. Da anencephale Kinder meist sehr kleine Hypophysen haben und die fetale Hypophyse (angeblich) für die normale Maskulinisierung wichtig ist, glaubte BEARN, es sei möglich, dass sich unter den weiblichen männliche Anencephale verbergen. Zellkernmorphologische Geschlechtsbestimmung konnte dies einwandfrei widerlegen.

Der Begriff der Letalfaktoren stammt von HADORN (1955). Sie sind rezessiv geschlechtsgebunden und bedingen Veränderungen der Chromosomensubstanz. Sie können unbedingt und bedingt letal sein (Subletalfaktoren). Die Letalfaktoren sind im Tierreich weit verbreitet und dürften auch beim Menschen eine Rolle spielen. Sie sind aber schwer demonstrierbar, einmal weil sie im homozygoten Zustand zum Tod führen, heterozygot jedoch klinisch nicht nachweisbar zu sein brauchen.

Ferner ist der Nachweis erschwert, weil die menschliche Fortpflanzung

monotok (ein Embryo) ist, während bei polytoken Tieren nur die homozygoten absterben, aber die heterozygoten sich weiter entwickeln können. Bei Menschen wird das missgebildete Ei als Abort ausgestossen (WERTHEMANN 1955).

Nach FREUDENBERG (1963) könnten jedoch die Subletalfaktoren für das Auftreten von Anencephalien in sonst gebundenen Familien verantwortlich sein.

Eine interessante Arbeit stammt von JUNG und KLÖCK (1967). Sie untersuchten Kinder aus erhaltenen Schwangerschaften, wenn ein drohender Abort in der Schwangerschaft vorausging. Dabei überrascht ein sehr hoher Prozentsatz von 6,5 % an Missbildungen (Untersuchungsgut waren 108 Kinder).

Nach eingehenden statistischen Erhebungen von MANZKE und FALK (1963) betrug demgegenüber die Missbildungsrate aller Geburten an der Universität Kiel in den Jahren 1948-1961 1,92 % mit einer Variabilität von 0,21 %. Die durchschnittliche Missbildungsrate an den Frauenkliniken Würzburg, Debrecen, Marburg, Kiel, Berlin, Erlangen, Dresden und Dortmund betrug im ähnlichen Zeitraum 1,7-1,8 %.

Ob es durch den drohenden Abort zu einer Fehlbildung der Frucht im Sinne der Ernährungsstörung kommt oder ob eine primär fehlgebildete Frucht selbst das auslösende Moment für den Abort darstellt, ist noch fraglich. Letztere Möglichkeit ist nach dem Manifestationszeitpunkt der Missbildungen der Organsysteme durchaus zu erwägen. Eingehende Untersuchungen stehen noch aus, könnten aber interessante Wege weisen.

Über die Erblichkeit von Anencephalien unter Berücksichtigung der Spaltbildungen im Rückenmarksbereich wie der Gesichtsspalten ist in der Literatur ausgiebig diskutiert worden; deshalb soll hier nicht näher darauf eingegangen werden, zumal die Anencephalie in Kombination mit Spaltbildungen in ihrem Erscheinungsbild so stereotyp ist, dass sie von der sehr seltenen Exencephalie zu trennen ist. Für die Exencephalie, die zwar in den Rahmen der Anencephalie einbezogen werden muss, wird eine Erblichkeit nicht angenommen. Die Möglichkeit einer Spontanmutation sei jedoch nicht ausgeschlossen.

Es kommen mannigfaltige Ursachen für die Entstehung der beschriebenen Missbildung infrage. Eine endgültige Aussage lässt sich nicht machen. Die Anamnese ergibt nichts Auffallendes.

Die Eltern sowie die Familien beider Elternteile sind gesund. Die Mutter machte keine klinisch fassbare Erkrankung während der Schwangerschaft durch, Medikamente wurden nur mit dem Ziel der Schwangerschaftserhaltung gegeben.

Allerdings fällt auf, dass die Mutter des Kindes bereits an einem Ova-

rialtumor operiert war, dass ein Abort vorausgegangen war und dass in der in Frage kommenden Schwangerschaft eine drohende Fehlgeburt vorlag.

Die Möglichkeit, dass es sich um eine Schädigung des Keimgutes handelt oder dass der Keim infolge von hormonellen Störungen eine ungenügend vorbereitete Uterusschleimhaut vorfand, ist nicht auszuschliessen.

In dieser Hinsicht wurden keine Untersuchungen gemacht. Chromosomale Untersuchungen am Kind wurden nicht vorgenommen.

Die andere Möglichkeit, dass die Missbildung als Folge des drohenden Abortes im Sinne der Ernährungsstörung zustande kam, wird für unwahrscheinlich gehalten, weil die Blutung zu spät auftrat; es wird in der Arbeit mehrfach darauf hingewiesen, dass der Determinationszeitpunkt der Gehirnmissbildungen im 1. Schwangerschaftsmonat liegt. Systematische Untersuchungen an Abortfrüchten von Aborten aus unklarer Genese sowie genaue Untersuchungen der Eltern könnten für die Zukunft eine Klärung bringen.

IV ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über einen Fall von Exencephalie berichtet, der bis zu seinem Tod im Alter von 110 Tagen klinisch beobachtet werden konnte.

Die klinischen und neurologischen Befunde, einschliesslich der elektroencephalographischen werden eingehend geschildert.

Die Ergebnisse vom Pathologischen Institut des Krankenhauses München-Schwabing (Chefarzt Prof. Dr. E. Langer) und dem Max Planck-Institut für Psychiatrie (Direktor Prof. Dr. G. Peters) durchgeführten makroskopischen und histologischen Untersuchungen werden mitgeteilt.

An Hand des Schrifttums wurden die möglichen Ursachen und der mutmassliche Zeitpunkt des Fruchtschadens diskutiert.

Herrn Prof. Dr. H. Hilber danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die Übernahme des Referates, Herrn Chefarzt Dr. Schweier und Herrn Oberarzt Dr. Weinmann für die verständnisvolle Anleitung und wohlwollende Mithilfe.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. E. Langer und Herrn Prof. Dr. G. Peters für die freundliche Überlassung der pathologischen Untersuchungsbefunde, sowie den Mitarbeitern des Max Planck-Instituts für Psychiatrie Herrn Dr. Mehrein und Herrn Dr. Backmund für Ihre Hilfe.

Herrn Prof. Dr. K. Betke, Direktor der Kinderklinik der Universität München, danke ich für die Übernahme des Korreferates.

V S C H R I F T T U M

André-Thomas, J.:
L'anencephalie est-elle primitive ou secondaire?
Presse med., Paris 1950, 1425-1429

Bearn, J.G.: Nuclear chromatin of anencephalic foetuses
Lancet 1959/II, 24-25

Büchi, E.G.: Über die Abhängigkeit der Missbildungen vom Gebäralter
Arch. Klaus-Stiftg., 25, 6 (1950)

Dunham, Ch.L., E.P.Cronkile, G.H.Le Roy and S.H.Warren:
Atomic bomb injury: Radiation; Council on National Emergency
Medical Service, J.Amer.Med.Ass.147, 50-54 (1952)

Erlacher, Ph.: Entstehung angeborener Missbildungen im Lichte tierexperimenteller Forschung
Klin. Med. Wien 2, 532 (1947)

Freudenberg, G.: Die Craniochisis unter Berücksichtigung des Wesens und der Entstehung der Anencephalie.
Kinderärztl. Praxis, Leipzig 31, 157-164 (1963)

Gamper, E.: Bau und Leistungen eines menschlichen Mittelhirnwesens (Arhinencephalie mit Encephalocele). Zugleich ein Beitrag zur Teratologie und Fasernsystematik.
Z.Neur. 102, 154-235 u. 104, 49-120 (1926)

Gerlach, J.: Missbildungen des Schädels und Gehirns.
In: Handbuch Neurochirurgie: Hrsg.v.H.Olivecrona und W.Tönnis. Bd.4, Teil 1, S.143-210
Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1960

Gregg, N.: Congenital cataract following German measles in mother.
Ophth. Soc. Australia 3, 35-46 (1941)

Gysi, W.: Über einen Fall von Anencephalie
Schweiz. Arch. Neurol. 38, 69-96 (1936)

Hadorn, E.: Letalfaktoren in ihrer Bedeutung für Erbpathologie und Genphysiologie der Entwicklung
Thieme: Stuttgart (1955)

Ilberg, G.: Verwachsungen der Placenta mit dem Kopf des Kindes. Verwachsungen von Amnionsträngen mit dem Zentralnervensystem.
Zschr. Geburtsh. u. Gynäkologie 12, 126-145 (1940)

Jansen, M.: Das Wesen und das Werden der Achodroplasie
Zschr. orthop. Chir., Stuttgart 32, 1-114 (1913)

Jung, H. u. F. K. Klöck:
Zur Prognose und Therapie der drohenden Fehlgebur und die Ergebnisse nach erhaltener Schwangerschaft
Geburtsh. u. Frauenhk. 27, 46 (1967)

Klebanow, D. und H. Hegnauer:
Zur Frage der kausalen Genese von angeborenen Missbildungen
Med. Klinik 45, 1198-1203 und 1233-1240 (1950)

Klebanow, D.: Geburtsh. u. Frauenhk. 8, 812-820 (1948)

Lehmann, F. H.: Die embryonale Entwicklung. Entwicklungsphysiologie und experimentelle Teratologie
Hdbch. Allg. Pathol. VI/1, 1-53
Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955

Manzke, H. und H. R. Falck:
Missbildungen am Geburtengut der Universitäts-Frauenklinik in Kiel.
Geburtsh. u. Frauenhk. 23, 1088-1098 (1963)

Ostertag, B.: Ursachen von Störungen der Entwicklung des Zentralnervensystems
In: Hdbch. d. Spez. Pathol. Anat. u. Hist., S. 347-362
Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956

Ostertag, B.: Einzelformen der Verbildungen
In: Hdbch. d. Spez. Pathol. Anat. u. Hist., S. 363-579
Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956

Pleydell, M. J.: Anencephalie and other congenital abnormalities. A epidemiological study in Nordhamptonshire
Brit. med. J. 1960, I, 309-315

Record, R. G.: Anencephalis in Scotland
Brit. J. prev. med. 15, 93-105 (1961)

Rübsamen, H.: Gehirnmissbildungen bei Molchen nach experimentellem Sauerstoffmangel.
Klin. Wschr. J. 1949, S. 180-181

Schwalbe, E.: Allgemeine Missbildungslehre
In: Morphologie der Missbildungen des Menschen und der Tiere, Kap. X, S. 179
Jena: Gustav Fischer 1906

Spemann, H.: Experimentelle Beiträge zu einer Theorie der Entwicklung
Berlin: Springer 1936

Starck, D.: Embryologie
Stuttgart: Thieme 1965

Töndury, G.: Normale und abwegige Entwicklung des zentralen Nervensystems im Lichte neuer Amphibienexperimente
Schweiz. Arch. Neurol. 43, 360-380 (1939)

Werthemann, A.: Allgemeine Teratologie mit besonderer Berücksichtigung beim Menschen
In: Hdbch. Allg. Pathol. VI/1, S. 58-133
Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955

Willi, H.: Neurologisches aus dem Gebiet der Neugeborenenpathologie,
Ann. paediatr. 178, S. 297-317, Basel: 1952

L E B E N S L A U F

Am 3. Juni 1936 wurde ich als Tochter des Elektro-Ingenieurs Emil Drees und seiner Ehefrau Karola, geb. Ehlis in Remscheid geboren.

Nach vier Volksschuljahren besuchte ich ab Frühjahr 1947 das Mädchengymnasium in Remscheid, das ich im Sommer 1953 aus Krankheitsgründen verlassen musste. Ab Ostern 1956 besuchte ich das Mädchengymnasium der Ursulinen in Wipperfürth, wo ich im Februar 1959 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1959 immatrikulierte ich mich an der Universität Freiburg im Breisgau für das Medizinstudium. Im Frühjahr 1960 legte ich dort die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab, nach dem Sommersemester 1961 die ärztliche Vorprüfung. In den klinischen Semestern studierte ich in Innsbruck, Würzburg und München. In München legte ich am 12. Juli 1965 die ärztliche Prüfung ab.

Seither war ich an verschiedenen Münchener Kliniken als Medizinalassistentin tätig.